

## Retinitis autoinmune: a propósito de 3 casos clínicos

### Autoimmune retinitis: Report of three cases

Alex Jones-Gazmuri<sup>1\*</sup>, Ignacio Díaz-Aljaro<sup>2</sup> y Sergio Zacharias-Santamaría<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oftalmólogo, Fundación Oftalmológica los Andes; <sup>2</sup>Médico, Hospital Dr. Sótero del Río; <sup>3</sup>Retinólogo, Fundación Oftalmológica los Andes. Vitacura, Santiago, Chile

#### Resumen

La retinitis autoinmune comprende un espectro de enfermedades que comparten características clínicas, y cuya fisiopatología se centra en la presencia de anticuerpos retinales que producen degeneración panretinal. El cuadro clínico se caracteriza por pérdida de agudeza visual progresiva e indolora asociada a fotopsias, entopsias y nictalopía, siendo el fondo de ojo muchas veces de aspecto normal. El antecedente de enfermedad neoplásica cobra importancia en relación con el diagnóstico, tratamiento y pronóstico, al momento de sospechar esta entidad. Es necesario apoyarse en el campo visual de Goldman, OCT de mácula, electroretinograma y anticuerpos retinales para confirmar el diagnóstico. Esta enfermedad representa un verdadero desafío para el oftalmólogo, dada la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados. El propósito de este trabajo es describir 3 casos de retinitis autoinmune que consultaron en la Fundación Oftalmológica los Andes, y realizar una breve revisión de la enfermedad.

**Palabras clave:** Retinopatía autoinmune. Retinopatía asociada a cáncer. Retinopatía asociada a melanoma.

#### Abstract

Autoimmune retinitis comprises a spectrum of diseases that share clinical features and pathophysiology which focuses on the presence of retinal antibodies that produces panretinal degeneration. The clinical picture is characterized by progressive, painless loss of visual acuity associated with photopsias, entopsias, nyctalopia, being the fundus many times normal. The history of neoplastic disease becomes important in relation to the diagnosis, treatment and prognosis, when suspecting this entity. It is necessary to rely on the Goldman visual field, macula OCT, electroretinography and retinal antibodies to confirm the diagnosis. This disease represents a real challenge for the ophthalmologist given the absence of standardized diagnostic criteria. The purpose of this paper is to describe 3 cases of autoimmune retinitis who consulted in Andes Ophthalmological Foundation and a brief review of the disease.

**Key words:** Autoimmune retinopathy. Cancer-associated retinopathy. Melanoma-associated retinopathy.

#### Correspondencia:

\*Alex Jones-Gazmuri  
E-mail: aljonex@gmail.com

Fecha de recepción: 14-06-2016  
Fecha de aceptación: 04-07-2016  
DOI: 10.1016/j.mexoft.2016.07.001

Disponible en internet: 02-07-2018  
Rev Mex Oftalmol. 2018;92(4):214-219  
[www.rmo.com.mx](http://www.rmo.com.mx)

0187-4519/© 2016 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La retinitis autoinmune comprende un espectro de enfermedades que incluye: a) retinopatía asociada a carcinoma; b) retinopatía asociada a melanoma; c) retinopatía autoinmune no paraneoplásica; y d) proliferación melanocítica uveal difusa bilateral<sup>1,2</sup>.

Todas estas enfermedades tienen en común tanto características clínicas como fisiopatológicas. Se caracterizan por la presencia de anticuerpos dirigidos de forma específica o cruzada contra antígenos retinales, produciendo daño a nivel de: fotorreceptores, células bipolares y células ganglionares. Este determina una degeneración panretinal, alterando principalmente la función de la retina externa<sup>1</sup>. La presencia de estos anticuerpos no es necesaria ni suficiente para el diagnóstico, pues pueden resultar negativos en pacientes que presentan la enfermedad<sup>3</sup>, y a su vez ser identificados en plasma de individuos sanos<sup>1,4</sup>.

El compartir características clínicas con otras entidades degenerativas de la retina, tener formas heterogéneas de presentación y ser una enfermedad poco frecuente hace que el diagnóstico de retinitis autoinmune constituya un verdadero desafío oftalmológico en ausencia de criterios diagnósticos estandarizados.

El propósito del presente artículo es exponer casos de retinitis autoinmune que consultaron en la Fundación Oftalmológica los Andes y revisar las características de la enfermedad.

## Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino, de 35 años de edad, con antecedente de cáncer de tiroides operado 6 meses previo a la consulta, sin antecedentes familiares de importancia, sin antecedentes de alergias ni medicamentos de uso diario, que consulta por cuadro de casi un año de evolución de disminución de la agudeza visual rápidamente progresiva, mayor en el ojo derecho, asociada a nictalopía y episodios breves de fotopsias. A lo anterior se suma disminución subjetiva del campo visual en el ojo derecho.

Al examen: tensión ocular normal, agudeza visual con corrección en ojo derecho (OD) de 1.0 y 0.4 con corrección en ojo izquierdo (OI). Reflejos fotomotores normales, sin defecto pupilar aferente relativo. Biomicroscopia: destaca córneas claras, cámaras profundas, Tyndall (-), cristalinos e iris normales. Al fondo de ojo (FO): vítreos claros, sin células, papilas rosadas, no excavadas, mácula de aspecto normal, periferia sin lesiones.

Trae exámenes adjuntos donde destaca: campo visual de Goldman (CVG): OD escotoma en anillo, OI normal (Figs. 1A y B); OCT: OD atrofia parafoveal, OI normal; autofluorescencia: OD anillo hiperfluorescente macular, OI normal (Fig. 2); electrorretinograma estándar: OD sin respuesta de bastones y conos, con respuesta máxima severamente disminuida en amplitud, OI: leve disminución de amplitud de onda «a» en escotópico (Figs. 3A-C). Anticuerpos antirrecoverina, anti GAPDH, antiendolasa negativos, sin embargo anti «a» enolasa positivos. Se realiza el diagnóstico de retinitis autoinmune asociada a cáncer de tiroides. En control posterior se pesquiza disminución de campo visual Goldman, por lo cual se inician corticoides e inmunosupresores (micofenolato 8 mg/kg/día), logrando mantener buena agudeza visual en el ojo derecho.

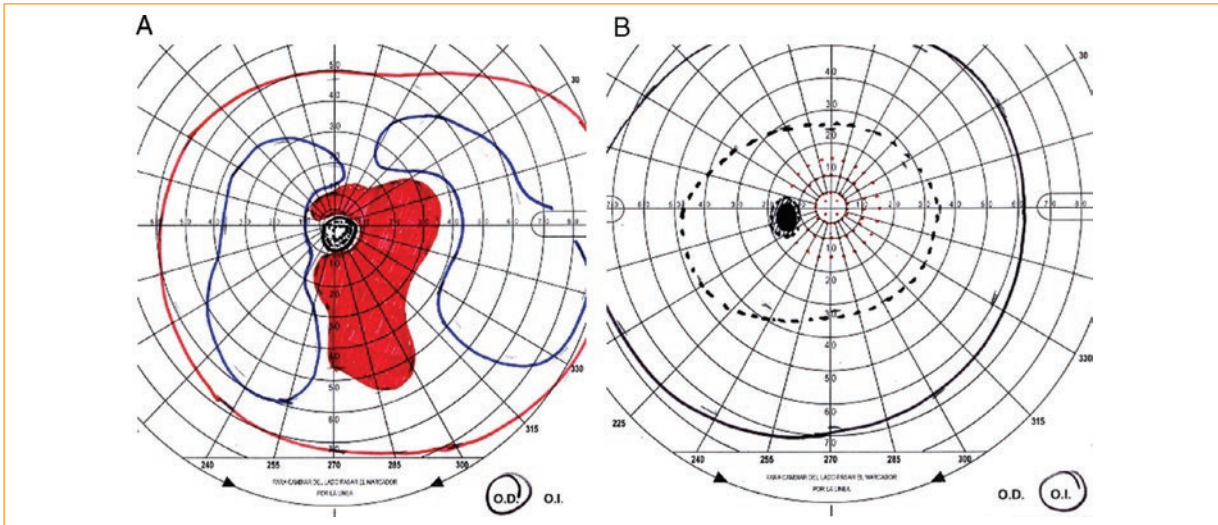
## Caso clínico 2

Paciente de sexo masculino, de 62 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial controlada, usuario de losartán y ácido acetilsalicílico. Sin antecedentes familiares de importancia, consulta en nuestro centro por el diagnóstico de membrana epirretinal, diagnosticada por un especialista externo a nuestra Fundación. Dentro del cuadro clínico destaca disminución progresiva no dolorosa de AV de un año de evolución asociada a nictalopía.

Al examen oftalmológico presenta AV corregida de 0.4 en OD, 0.3 en OI y tensión ocular normal. A la biomicroscopia destaca córnea clara y cataratas C2NO2 (según clasificación LOCS II) en ODI. Al fondo de ojo ODI: se observa retina aplicada, papilas rosadas y máculas con brillo celofánico asociado a leve edema cistoide. La periferia retinal se encontraba sin pigmento y sin granulado, y los vasos retinales eran de características normales.

Como parte del estudio realizado previamente destaca OCT de mácula, que muestra membrana epirretinal y edema de ODI. Dentro del estudio realizado en nuestro centro destaca en ambos ojos angiografía que muestra edema macular, CVG tubular ODI, electrorretinograma estándar plano y anticuerpos anti recoverina negativos (no se dispone de otros anticuerpos).

Se realiza presunto diagnóstico de retinitis autoinmune y se solicitan exámenes para descartar neoplasia (escáner de tórax, abdomen y pelvis y evaluación por dermatología) los cuales resultan negativos. Se inicia tratamiento con corticoides subtenonianos, evolucionando con mejoría de AV en OD 0.5 y OI 0.3.



**Figura 1.** Campo visual Goldman. Caso clínico 1.



**Figura 2.** Autofluorescencia ODI. Caso clínico 1.

Biomicroscopia y FO permanecen sin cambios. En el control posterior del paciente se realiza OCT: que evidencia disminución del edema macular y CVG, donde destaca mínimo islote temporal ODI.

### Caso clínico 3

Paciente de sexo femenino de 54 años de edad con antecedentes de artritis reumatoide e hipotiroidismo en tratamiento, usuaria de hidroxiquina desde el año 1993 hasta el 2011 en dosis de 200 mg al día y sin antecedentes familiares de importancia; consulta en nuestra fundación el año 2013 por un cuadro de 2 años

de evolución de disminución de la agudeza visual ODI leve, mayor en OD, con nictalopía y disminución subjetiva del campo visual progresiva, con entopsias ocasionales, sin fopsias. En otro centro, donde previamente fue estudiada, se sospechó retinitis autoinmune y se midió anticuerpo antirrecoverina, el cual resultó negativo. Se adjudicó disminución de la AV a la administración de hidroxiquina, la cual se decidió suspender de inmediato.

Al examen se apreció tensión ocular normal, agudeza visual con corrección OD de 0.9 y 1.0 en OI, reflejos fotomotores normales, sin defecto pupilar aferente relativo. Biomicroscopia: destaca córneas claras,

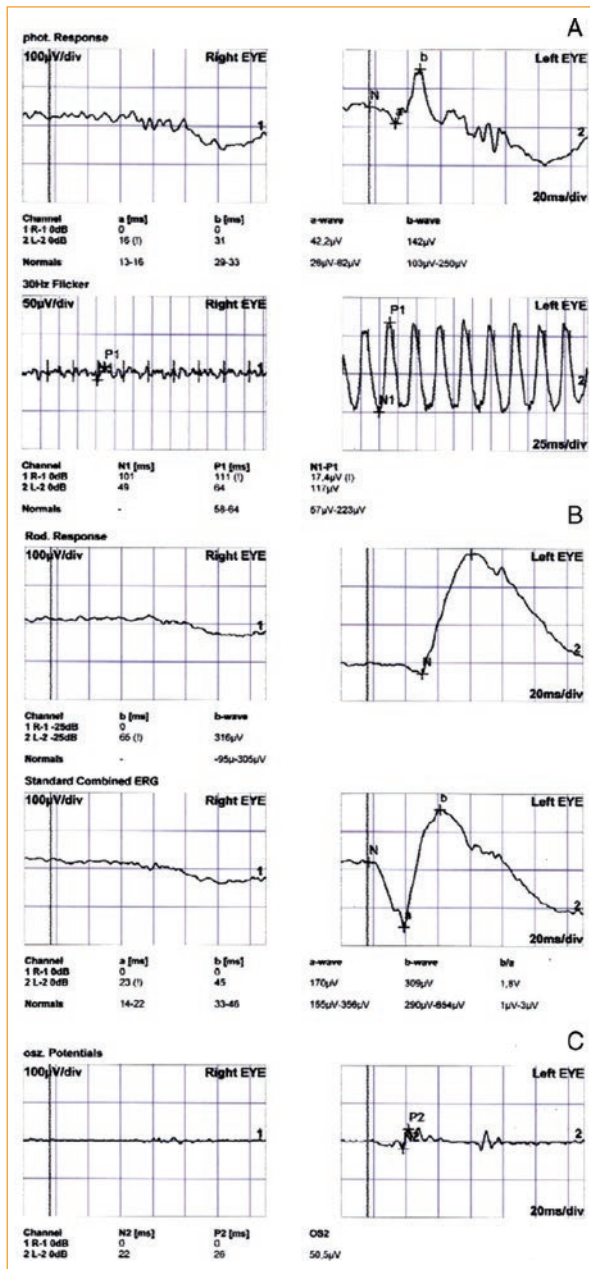


Figura 3. Electrorretinograma estándar. Caso clínico 1.

cámaras profundas, Tyndall (-), cristalinos e iris normales. Al FO ODI: vítreos claros, sin células, papilas rosadas, excavación 0.45, bordes netos, retina sin espiculas, mácula de aspecto sano, con brillo foveal conservado, atrofia retinal sutil alrededor de las arcadas.

Se solicitan los siguientes exámenes: campo visual de Goldman (ODI): escotomas pericentrales periféricos (Figs. 4A y B). OCT ODI atrofia perifoveolar, con conservación de grosor foveal, además OI con quistes intrarretinales. Angiografía: OD con defecto ventana de predominio inferior, OI defecto ventana, con filtración

petaloidea y defecto ventana tipo «cielo estrellado» en periferia ODI. ERG estándar ODI: completamente plano en todas sus secuencias. Autofluorescencia ODI: hipofluorescencia en relación con las arcadas temporales.

Ante este cuadro no claro se sospecha de retinitis autoinmune vs retinopatía aguda zonal oculta externa, y se solicita complementar el estudio con otros tipos de anticuerpos, resultando lo siguiente: anticuerpo anti alfa enolasa (+), anti anhidrasa carbónica tipo II (+), y anti tubulina (+). Se solicita a continuación escáner de tórax, abdomen y pelvis, que resultan negativos, y las siguientes derivaciones: dermatología para para descartar de melanoma y reumatología para iniciar tratamiento inmunosupresor.

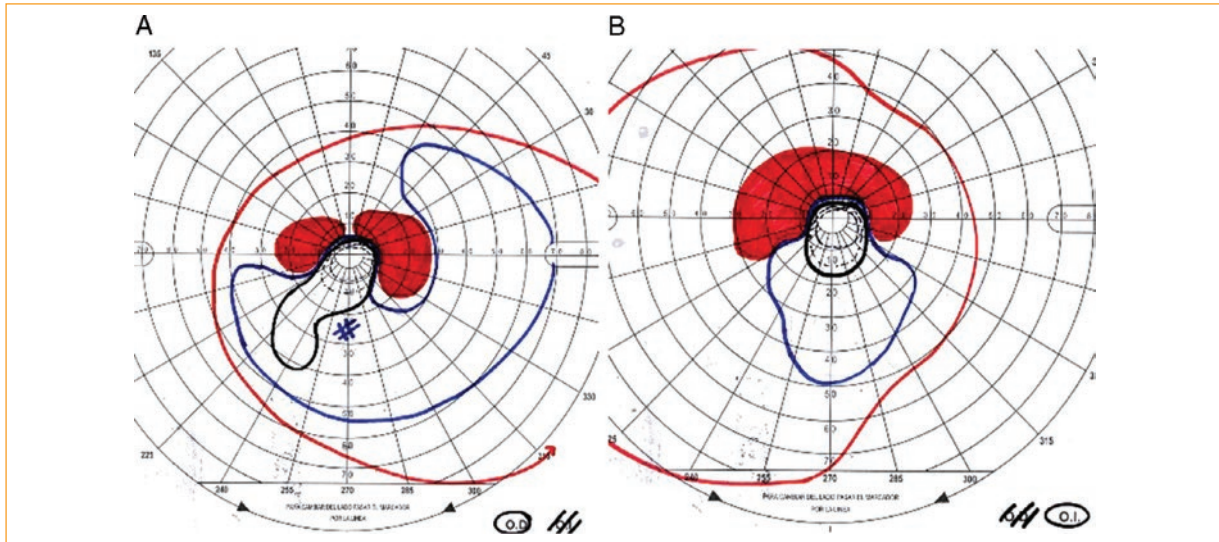
## Discusión

Los casos descritos reflejan la evidente dificultad en el proceso diagnóstico de esta enfermedad. Aunque aún no se establecen criterios diagnósticos estandarizados, la suma de ciertas características clínicas lleva al oftalmólogo a sospechar esta enfermedad.

La retinitis autoinmune suele manifestarse, en promedio, durante la 5.ª década de la vida. Se presenta, en la gran mayoría de los casos, como un cuadro de disminución de AV de inicio brusco, el cual es rápidamente progresivo e indoloro y generalmente se asocia a fotopsias y fotosensibilidad, entre otros síntomas positivos<sup>5</sup>. El cuadro tiende a ser bilateral, sin embargo puede presentarse de manera asimétrica e incluso unilateral. La pérdida de campo visual y el patrón de este es variable, pudiendo verse un escotoma central, paracentral o constricción del campo visual periférico. En otros casos además puede manifestarse como pérdida generalizada de la sensibilidad<sup>6</sup>.

En la literatura está ampliamente descrita la asociación entre retinitis autoinmune y enfermedades autoinmunes y neoplásicas<sup>7</sup>. Entre estas últimas las que más se asocian al cuadro son el melanoma maligno (constituyendo uno de los fenotipos de la enfermedad), el cáncer pulmonar de células pequeñas y algunos cánceres ginecológicos (cervicouterino, endometrial y de ovario)<sup>7</sup>. Es por esto que la presencia de estos antecedentes debe hacer sospechar al clínico de esta enfermedad y, viceversa, el diagnóstico de retinitis autoinmune conlleva a descartar un proceso neoplásico asociado. Algunas series revelan que el diagnóstico de neoplasia precede al de retinitis autoinmune en la mitad de los casos<sup>7</sup>.

En cuanto a la evaluación clínica, el FO en el momento de presentación de la enfermedad suele ser normal, pudiendo permanecer de esta forma en el tiempo o



**Figura 4.** Campo visual Goldman. Caso clínico 3.

evolucionar hacia la atrofia del epitelio pigmentario, *mottling* y atenuación de los vasos retinales, simulando así el aspecto de algunas distrofias retinales<sup>1</sup>.

Al estudiar al paciente el electroretinograma estándar constituye un componente vital en el diagnóstico, ya que proporciona una evaluación objetiva de la función retinal<sup>1</sup>. A través de este examen esta enfermedad se presenta típicamente con un patrón de ondas negativas, aunque algunos subtipos, como la retinopatía asociada a carcinoma y la retinopatía autoinmune no paraneoplásica, presentan un patrón de disfunción de conos, afectando principalmente la onda A<sup>2</sup>. El patrón de ondas negativas se encuentra también en otras enfermedades tales como: la obstrucción de la arteria central de la retina, la distrofia de fotorreceptores y la siderosis ocular<sup>8</sup>. Dada la variedad de diagnósticos diferenciales, la evaluación clínica del paciente en todo su espectro, sumado a exámenes complementarios, resultan fundamentales para la sospecha, diagnóstico y tratamiento precoz de esta enfermedad.

El OCT de mácula presenta múltiples alteraciones de la retina externa, entre las que se incluyen: pérdida de la capa de fotorreceptores, disrupción de la unión de los segmentos internos y externos, pérdida de la limitante externa y adelgazamiento tanto de la capa nuclear externa como a nivel macular central<sup>9-11</sup>. La autofluorescencia puede mostrar alteraciones tempranas o tardías, entre las que encontramos un anillo hiperfluorescente en la región parafoveal<sup>9-11</sup> que sugiere compromiso de la función del epitelio pigmentario. A medida que progresa la enfermedad la degeneración panretinal y el edema macular cistoide se hacen evidentes<sup>9</sup>.

El diagnóstico se apoya con la demostración de anticuerpos antirretinales<sup>2,4,5</sup>. Los 2 anticuerpos más frecuentemente asociados son la anti-recoverina y anti- $\alpha$ -enolasa<sup>5,6</sup>, sin embargo la presencia de estos no es necesaria ni suficiente, pues pueden resultar negativos en pacientes que presentan la enfermedad<sup>3</sup>, o ser identificados en el plasma de individuos sanos<sup>1,4</sup>. Este último concepto hace que nos cuestionemos el rol de los anticuerpos en la patogenia de la enfermedad, y a su vez el rendimiento de estos en el diagnóstico. La seropositividad según distintas series iría entre un 41% y un 65%, siendo más frecuentemente detectados en la retinitis autoinmune asociada a carcinoma, donde incluso su presencia sería factor de pronóstico visual<sup>12</sup>. Aun así, la falta de estudios internacionalmente aceptados que expliquen el rol de la serología en el diagnóstico de la enfermedad no permite precisar con claridad el papel que desempeñarían estos agentes, tanto en la fisiopatología, como en el diagnóstico de la enfermedad.

Es importante mencionar que estos anticuerpos han sido documentados en otras enfermedades, tales como: retinitis pigmentosa, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética<sup>13</sup>.

No existen protocolos definidos para el tratamiento de la retinitis autoinmune, y la evidencia se basa principalmente en casos de retinopatía autoinmune paraneoplásica<sup>5</sup>. La gran mayoría de los tratamientos utilizados tiene como propósito la reducción de la respuesta inmune e inmunomodulación, y para ello han sido utilizados corticoides locales, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y algunos antimetabolitos como

micofenolato, azatioprina y ciclosporina. Otras terapias descritas incluyen anticuerpos monoclonales como el rituximab (anti CD-20)<sup>5</sup>. Desafortunadamente la terapia no es útil una vez que la degeneración retiniana ha ocurrido, por lo que el diagnóstico precoz se hace indispensable en estos casos.

El pronóstico visual de estos pacientes en general es malo, alcanzando visiones promedio de 20/100, empeorando cuando se asocia a la presencia en suero de anti alfa enolasa y progresando generalmente a la ceguera cuando se asocia al anticuerpo anti recoverina<sup>2</sup>. Sin embargo, se ha visto que los pacientes con retinopatía asociada a carcinoma que presentan anticuerpos anti recoverina positivos tienen una mayor sobrevida, probablemente por una actividad de linfocitos T aumentada contra el tumor<sup>2</sup>.

Finalmente, la progresión de la enfermedad es incierta, ya que si bien una parte de los pacientes tratados se mantiene estable incluso en ausencia de tratamiento, otros progresan a pesar de la terapia inmunomoduladora, por lo que el rol y beneficio de esta última no está del todo dilucidado<sup>5</sup>.

## Conclusión

El diagnóstico de la retinitis autoinmune representa un desafío incluso para el clínico con vasta experiencia. Casos como los previamente descritos podrían servir de ayuda para la realización de trabajos con un mayor número de pacientes que permitan una mejor caracterización y comprensión de la retinitis autoinmune.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Grewal DS, Fishman GA, Jampol LM. Autoimmune retinopathy and anti-retinal antibodies: A review. *Retina*. 2014;34:827-45.
2. Braithwaite T, Holder GE, Lee RW, et al. Diagnostic features of the autoimmune retinopathies. *Autoimmun Rev*. 2014;13:534-8.
3. Shimazaki K, Jirawuthiworavong GV, Heckenlively JR, et al. Frequency of anti-retinal antibodies in normal human serum. *J Neuroophthalmol*. 2008;28:5-11.
4. Heckenlively JR, Ferreyra HA. Autoimmune retinopathy: A review and summary. *Semin Immunopathol*. 2008;30:127-34.
5. Grange L, Dalal M, Nussenblatt RB, et al. Autoimmune retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:266-72.
6. Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, et al. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:1117-9.
7. Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol*. 2003;48:12-38.
8. Audo I, Robson AG, Holder GE, et al. The negative ERG: Clinical phenotypes and disease mechanisms of inner retinal dysfunction. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:16-40.
9. Lima LH, Greenberg JP, Greenstein VC, et al. Hyperautofluorescent ring in autoimmune retinopathy. *Retina*. 2012;32:1385-94.
10. Abazari A, Allam SS, Adamus G, et al. Optical coherence tomography findings in autoimmune retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:750-6.
11. Pepple KL, Cusick M, Jaffe GJ, et al. SD-OCT and auto-fluorescence characteristics of autoimmune retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:139-44.
12. Chan CC, Palestine AG, Nussenblatt RB, et al. Anti-retinal auto-antibodies in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Behcet's disease, and sympathetic ophthalmia. *Ophthalmology*. 1985;92:1025-8.
13. Comlekoglu DU, Thompson IA, Sen HN. Autoimmune retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:598-605.